

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Département de médecine

Centre d'étude des maladies
ostéoarticulaires (CEMO)

Clinique d'urologie
Hôpital cantonal

FACULTÉ DE MÉDECINE

Professeur Bernard COURVOISIER

Professeur Pierre GRABER

ÉTUDE DE L'HYDROXYPROLINE POUR LA RECHERCHE DE MÉTASTASES OSSEUSES CHEZ LES PATIENTS PORTEURS DE CARCINOMES PROSTATIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Claudine JEANNET

DES

Ponts-de-Martel

THÈSE N° 3701

GENÈVE
A4 Offset Service
1978

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur

..... Bernard Courvoisier et Professeur Pierre Graber.

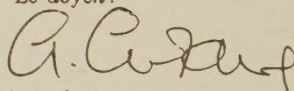
autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

GENÈVE, le 20 Septembre 19..78...

Thèse N°

----- 3701 -----

Le doyen :



André Cruchaud

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Département de médecine

Centre d'étude des maladies
ostéoarticulaires (CEMO)

Clinique d'urologie
Hôpital cantonal

FACULTÉ DE MÉDECINE

Professeur Bernard COURVOISIER

Professeur Pierre GRABER

ÉTUDE DE L'HYDROXYPROLINE POUR LA RECHERCHE DE MÉTASTASES OSSEUSES CHEZ LES PATIENTS PORTEURS DE CARCINOMES PROSTATIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Claudine JEANNET

DES

Ponts-de-Martel

THÈSE N° 3701

GENÈVE
A4 Offset Service
1978

Je remercie

le Professeur Bernard COURVOISIER de m'avoir
fourni le sujet de cette thèse et les moyens de l'accomplir,

le Professeur Pierre GRABER qui m'a permis
d'étudier les patients de son service,

les infirmières du C3 pour la récolte des échan-
tillons,

le laboratoire du CEMO pour tous les dosages
effectués,

le Dr. Vasile TURCULET pour la lecture des clichés
radiologiques,

le Dr. Dominique DEPIERRE de m'avoir aidée dans
la rédaction de la partie technique et

le Dr. Adrien GASSER pour la discussion générale.



TABLE DES MATIERES

Titre	0
Introduction	1
Malades et méthodes	8
Résultats	12
Discussion	30
Conclusion	34
Bibliographie	35



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545917_0037

I N T R O D U C T I O N

Le carcinome de la prostate est un des cancers les plus fréquents chez l'homme : il est en deuxième position, après le cancer du poumon et avant les cancers digestifs aux Etats-Unis. Dans notre canton, pour la population masculine dans son ensemble, il vient en troisième position après les cancers pulmonaires et digestifs. Après 80 ans il est le cancer le plus fréquent (63,78,73).

On décrit quatre stades évolutifs dans la littérature (66,71,78,85)

A(I) : carcinome latent trouvé lors d'une prostatectomie.

B(II) : carcinome évident cliniquement sans invasion périprostatique apparente.

C(III) : carcinome avec extension en dehors de la capsule, sans métastases apparentes.

D(IV) : carcinome métastatique.

Dans le dernier stade, le carcinome de la prostate a une tendance marquée à la métastatisation osseuse. Celle-ci est beaucoup plus fréquente que la métastatisation pulmonaire, pleurale ou hépatique (42,85). Au moment de la découverte d'un cancer de la prostate plus de la moitié des patients sont porteurs de métastases osseuses (81).

Le diagnostic de ces métastases est important comme facteur pronostic et pour éviter un traitement radical (prostatectomie totale) à des patients ayant dépassé les stades précoces.(10,11,30,42).

Actuellement il existe plusieurs méthodes de détections des métastases osseuses : les examens radiologiques et isotopiques et les examens biologiques.

La radiologie :

Dans la recherche de métastases osseuses, une modification de 30 à 40 % de la charge osseuse est nécessaire pour un diagnostique radiologique.

Dans les corps vertébraux une perte de la moitié de la charge calcique est nécessaire avant que les métastases soient visibles (14). Les faux-négatifs s'élèvent suivant les études entre 12 et 48 % des cas (3,80).

La scintigraphie osseuse :

Plusieurs radioisotopes ont été utilisés dans la recherche de métastases osseuses : le fluor 18, le strontium 85 et 87. Actuellement l'élément utilisé est le technétium 99m lié soit aux polyphosphates, aux pyrophosphates ou aux diphosphonates. Il est supérieur aux autres radioisotopes et à la radiologie (9,80,58,65). Les faux négatifs sont nuls dans l'étude de Lentle (58) sur les métastases de carcinomes prostatiques, ils sont estimés entre 3 et 8 % par O'Mara (64), principalement dans les métastases de tumeurs très anaplastiques.

L'inconvénient majeur du scintigramme osseux est son manque de spécificité, nécessitant un complément radiologique, pour exclure d'autres affections provoquant également une hypercaptation, et parfois la biopsie des foyers d'hypercaptation (4,32).

Le scintigramme est souvent positif plusieurs mois avant la radiologie et il est de ce fait un examen précieux pour l'évaluation de patients porteurs de cancer (29,64).

Examens biologiques :

A. L'hydroxyproline :

est un acide aminé que l'on ne trouve que dans le collagène et l'élastine. Il représente 14 % de la première protéine et 2 % de la seconde. Le collagène, la protéine la plus représentée dans le corps est localisée d'une part dans l'os, d'autre part dans le tissu conjonctif : peau, tendons, vaisseaux (47,56). La partie osseuse est la plus active métaboliquement (31) et l'hydroxyproline est de ce fait un "marqueur" des modifications métaboliques de l'os.

L'hydroxyproline provient de l'hydroxylation de la proline dans la molécule déjà formée des précurseurs du collagène et lors de la dégradation de ce dernier, elle ne peut pas être utilisée à nouveau pour la synthèse de nouvelles molécules protéiques. Elle est donc éliminée.

L'hydroxyproline sanguine et urinaire provient soit de la synthèse du collagène, alors soluble, qui donne naissance à de grands peptides non dialysables (37,45,53,54) soit de la dégradation du collagène (70). La plus grande partie de l'hydroxyproline est métabolisée en urée et CO₂ (83), le reste, hydroxyproline libre (=acide aminé) et peptides, est éliminé par voie rénale. Les peptides, représentant 95 % de l'hydroxyproline urinaire, sont éliminés par filtration glomérulaire avec une faible réabsorption ou sécrétion tubulaire dépendant du taux sérique. L'hydroxyproline libre représentant 5 % de l'hydroxyproline urinaire, est réabsorbée à 99 % par le tubule rénal (7)

Les diverses mesures de l'hydroxyproline urinaire et sérique :

L'hydroxyproline urinaire totale (dans les urines de 24 heures) :

représente toutes les fractions de l'hydroxyproline éliminées par voie rénale : les peptides de faible et de grand poids moléculaire et l'hydroxyproline libre.

Le rapport hydroxyproline/créatinine dans les urines : peut être mesuré sur les urines de 24 heures ou sur un échantillon d'urine. Il élimine les erreurs dues à une collecte urinaire incomplète. Il corrige les variations de l'hydroxyproline dues aux différences de taille, de poids et de masse musculaire entre les individus (1,84).

Le rapport de l'hydroxyproline non dialysable/hydroxyproline totale dans les urines : l'hydroxyproline non dialysable donne selon Haddad (37) Kalu (45) et Krane (53,54) une estimation de la formation osseuse. Le rapport de l'hydroxyproline non dialysable/hydroxyproline totale donnerait selon Haddad une évaluation de la synthèse du collagène par rapport à sa destruction et a été étudié lors du traitement de la maladie de Paget et après parathyroïdectomie. Vu la composante plastique des métastases des cancers de la prostate il nous a paru intéressant d'étudier ce rapport.

L'hydroxyproline sérique libre (55) présente l'immense avantage de ne pas nécessiter de collecte urinaire et serait selon Konturi (52) plus sensible que le dosage de l'hydroxyproline dans les urines.

Variation des différents dosages de l'hydroxyproline :

1) avec l'alimentation : la gélatine contient 14 gr/100gr d'hydroxyproline et du fait de son absorption intestinale presque complète elle modifie les différents dosages de l'hydroxyproline. Les protides d'origine animale, par le collagène qu'ils contiennent, apportent environs 50 mg d'hydroxyproline.

Pour que nos dosages reflètent le métabolisme du collagène endogène, nous devons exclure de l'alimentation, la gelatine, les viandes et poissons.

2) avec l'âge : l'hydroxyproline urinaire totale, le rapport hydroxyproline/créatinine, l'hydroxyproline libre sérique restent stables au cours de la vie adulte, passé la phase de croissance de l'enfance et de l'adolescence (1,2,55,87). Les données concernant le grand âge confirment cette stabilité (2,55,60) à l'exception de Ganea (27) et Courvoisier (21) qui constatent une diminution de l'hydroxyproline urinaire totale.

3) avec la fonction rénale : l'influence de la fonction rénale sur le dosage des différentes fractions de l'hydroxyproline est mal connue. Courvoisier ne trouve pas de corrélation entre l'hydroxyproline urinaire et le taux d'urée sanguin. Par contre Hosley (40) trouve une hydroxyproline urinaire basse chez 2 patients souffrant d'insuffisance rénale grave. La modification du rapport hydroxyproline/créatinine est à étudier dans l'insuffisance rénale : en effet l'hydroxyproline comme la créatinine a une élimination glomérulaire avec la possibilité d'une sécrétion tubulaire si le taux sérique est élevé (7,36,49).

Chez les insuffisants rénaux graves Dubrovsky (25) constate une augmentation de l'hydroxyproline sérique libre.

L'hydroxyproline urinaire et sérique est augmentée dans plusieurs affections hormonales : hyperparathyroïdisme, hyperthyroïdisme, acromégalie et métaboliques osseuses : maladie de Paget, métastases osseuses (13,16,17,21,28,35,38, 40,41,47,48,58,51,56,57,67,89).

De nombreux auteurs se sont intéressés à ce paramètre pour le diagnostic, des métastases osseuses, le pronostic de la maladie cancéreuse et l'effet du traitement (12,16,21,22,23,28,33,35,38,40,41,50,51,58,67,69,76).

Ils ont noté que la présence d'un cancer sans métastases osseuses modifiait peu les diverses fractions de l'hydroxyproline (33 ,51).

Si l'on reprend les résultats des différents auteurs concernant les carcinomes de la prostate (tableau no 1) on constate que l'hydroxyproline urinaire est augmentée dans plus de la moitié des patients porteurs de métastases osseuses, le rapport hydroxyproline/créatinine est toujours augmenté et l'hydroxyproline libre sérique est augmentée dans 92 % des cas.

Tableau No 1 : récapitulation des résultats pathologiques des différents dosages d'hydroxyproline dans la littérature

Auteurs	Hydroxyprolinurie	hydro/créat	hydroxyproline libre sérique
Gruson	4/6 (33%)	6/6	12/13 (8%)
Hosley	10/13 (29%)		
Bonadonna	3/3		
Burkhardt	6/7 (14%)		
Guzzo	4/6 (33%)		
Konturi	7/13 (46%)		

entre parenthèse : les faux négatifs

Plusieurs auteurs notent la précocité de l'élévation de l'hydroxyproline avec l'apparition de métastases osseuses et la possibilité d'apprécier rapidement, avant l'amélioration clinique ou radiologique, l'effet du traitement (22,23,52).

Katz (46) a particulièrement étudié l'effet des oestrogènes sur le dosage de l'hydroxyproline urinaire et sérique chez le sujet normal et en présence de diverses pathologies. Les oestrogènes diminuent l'hydroxyproline urinaire sans modifier l'hydroxyproline libre sérique chez le sujet normal. Ils empêchent l'élévation de l'hydroxyproline urinaire chez les sujets recevant des hormones thyroïdiennes, parathyroïdiennes ou de l'hormone de croissance. Cet effet disparaît à la fin de la prise d'oestrogènes. Les androgènes ont un effet semblable, mais moins marqué.

Ces phénomènes s'expliqueraient par une baisse de l'ostéoclasie et un effet anabolisant. Chez les patients porteurs de métastases osseuses de carcinomes de la prostate, la baisse de l'hydroxyproline serait aussi secondaire à la fonte du tissu néoplasique sous traitement supprimeur d'angrogènes : oestrogènes ou castration (78).

Les auteurs notent une bonne corrélation entre l'hydroxyproline et la phosphatase alcaline; une absence de corrélation avec la calcémie et la calciurie dans diverses pathologies osseuses (21,48).

B. La phosphatase alcaline :

est augmentée dans les processus pathologiques hépatiques ou osseux. De ce fait cet enzyme n'est spécifique ni à l'un ni à l'autre. Des méthodes électrophorétiques et d'inactivation par la chaleur permettent de séparer la fraction osseuse des autres fractions (26). La phosphatase alcaline est liée à l'activité ostéoblastique osseuse (24,72) qui prédomine dans les métastases des carcinomes de la prostate.

C. La phosphatase prostatique :

est une fraction de la phosphatase acide. Elle est déterminée soit par sa sensibilité aux tartrates soit par l'utilisation de substrats particuliers (86). Le tissu prostatique normal est mille fois plus riche en cet enzyme que tous les autres tissus. Le tissu carcinomateux prostatique et ses métastases sont également riches en phosphatase prostatique (74).

Le dosage de cet enzyme est très utile dans la recherche des cancers de la prostate. Cependant il faut savoir que la quantité de cet enzyme peut être augmenté dans les hypertrophies prostatiques bénignes et après massage prostatique (20,77).

Le nombre de valeurs élevées augmente avec le stade d'évolution du carcinome : suivant les auteurs (43,44,77,82,86,39) les patients sans métastases osseuses ont une phosphatase prostatique augmentée dans 5 à 50 % des cas et les

patients porteurs de métastases osseuses ont une phosphatase prostatique élevée dans 70 à 90 % des cas. Donc 10 à 30 % des patients auront, malgré leur métastatisation osseuse une phosphatase prostatique normale. Pour cette raison Gursel (34) propose de doser cet enzyme dans une ponction médullaire.

D. La calcémie :

peut être élevée dans les affections carcinomateuses (15,68) soit par action directe sur l'os, surtout dans les métastases lytiques, soit à la suite de sécrétion inadéquate, par les cellules tumorales de parathormone (8,88), de prostaglandines (79) ou d'un facteur stimulant l'ostéoclasie (61,62).

Dans les carcinomes de la prostate, les métastases sont le plus souvent ostéoplastiques ou mixtes et la calcémie est normale ou légèrement abaissée par avidité de l'os pour le calcium (24).

Dans ce travail nous allons étudier les modifications des diverses fractions de l'hydroxyproline : urinaire totale, rapport hydroxyproline/créatinine dans les urines, rapport hydroxyproline non-dialysable/totale dans les urines et hydroxyproline libre sérique chez des patients porteurs de carcinomes de la prostate avec et sans métastases osseuses. La présence de ces métastases a été diagnostiquée par l'association de la radiologie et de la scintigraphie osseuse. Les diverses fractions de l'hydroxyproline seront comparées aux autres examens biologiques : phosphatase alcaline et prostatique, calcémie.

Chez quatre patients nous avons pu évaluer l'effet d'un traitement supprimeur d'androgène (castration, hormonothérapie) et deux patients ont été suivis jusqu'à leur décès et les modifications des divers paramètres ont pu être comparés à l'évolution clinique.

Sujets :

Cette étude comprend 31 patients porteurs de carcinomes de la prostate. Vingt-neuf cas ont été prouvés histologiquement par biopsie, ressection endoscopique ou prostatectomie. Les deux derniers cas, fortement suspectés par l'association d'une clinique positive, d'une phosphatase prostatique élevée, d'une radiologie et d'un scintigrammes positifs ont été confirmés pour l'un par une biopsie osseuse compatible et pour l'autre lors de son autopsie.

Ces patients ont séjournés dans le Département de Chirurgie, Service d'Urologie (Pr. Graber), dans le Département de Médecine (Pr. Muller et Courvoisier) et dans le Département d'Orthopédie (Pr. Taillard) de l'hôpital cantonal de Genève entre les mois de mars 1976 et 1977.

L'étude inclut tous les patients porteurs de carcinomes de la prostate indépendamment de leur stade, de leur traitement antérieurement et au moment des divers dosages.

Les patients ont été divisés en 2 groupes selon la présence ou l'absence de métastases osseuses (tableau no 2).

Tableau no 2 : présence de métastases osseuses et moyens diagnostics

<u>Groupe 1</u> :	patients sans métastases osseuses	10
	radiologie - scintigraphie -	
<u>Groupe 2</u> :	patients avec métastases osseuses	21
dont :	radiologie + scintigraphie +	13
	radiologie seule	6
	radiologie - scintigraphie +	2

Dans le groupe 1 nous avons noté la présence d'hypercaptation s'expliquant par une chondrocalcinose chez un patient et de très importants troubles dégénératifs sur anomalie transitionnelle vertébrale chez un autre patient. Deux patients souffrant de pelvispondilite avaient des scintigrammes normaux.

Le groupe 2 a été subdivisé en trois selon le nombre de métastases osseuses (tableau no 3).

Tableau no 3 : subdivision du groupe 2 en fonction du nombre de métastases osseuses.

<u>Groupe 2a</u> : pas ou peu de lésions radiologiques hypercaptation de plusieurs points à la scintigraphie	7 patients
<u>Groupe 2b</u> : nombreuses lésions radiologiques et scintigraphiques	8 patients
<u>Groupe 2c</u> : aspect ouaté du squelette à la radiographie	6 patients

Traitement :

Plusieurs patients ont eu des traitements hormonaux ou une castration antérieurement aux dosages. D'autres étaient sous traitement hormonal au moment des dosages. Le tableau no 4 montre la répartition des traitements.

Tableau no 4 : Traitements subis par les patients au moment de l'étude.

Traitements	groupe 1	groupe 2
sans traitement hormonal	5	6
hormonothérapie :		
au moment des dosages	0	5
antérieurement	3	6
castration	3	7
traitement inconnu	0	1

Certains patients ont subi une castration et/ou ont reçu un traitement hormonal.

La durée et le moment des divers traitement par rapport aux dosages effectués sont très variables.

Quatre patients ont été étudiés avant et après manipulation hormonale : deux patients ont subi une hormonothérapie (Tamoxiphène), un patient une castration et un patient une castration suivie d'une hormonothérapie (Honvan).

Régime : Tous les patients ont été soumis à un régime pauvre en hydroxyproline (sans viande, poisson et gélatine) pendant au minimum 24 heures avant les prises de sang et d'urine (18). Pour certains le régime a commencé 48 heures avant les examens.

Les urines spontanées de 2 heures et de 24 heures ont été récoltées, additionnées de thymol, gardées à 4 degrés le temps de la récolte puis congelées en attendant le dosage des métabolites de l'hydroxyproline et la créatinine.

Le sérum et le plasma ont également été congelés en attendant les dosages de l'hydroxyproline libre, de la phosphatase alcaline et prostatique, de la calcémie et de la créatinine.

Méthodes :

L'hydroxyproline urinaire et sa fraction non dialysable, après une dialyse de 24 heures contre 20 volumes de NaCl 0,15 mol/l et une autre contre de l'eau distillée selon Haddad (37), ont été dosées pour 1/3 selon la méthode manuelle de Zender (87) et pour le reste selon la méthode automatique de Blumenkrantz (12).

Le rapport hydroxyproline/créatinine a été obtenu par la formule suivante :

$$\text{hydroxyproline/créatinine} = \frac{\text{hydroxyproline urinaire } (\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}) \times 100}{\text{créatinine urinaire } (\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1})}$$

L'hydroxyproline sérique libre a été dosée pour moitié manuellement selon une modification de la méthode de Zender, les autres dosages ayant été fait selon la méthode automatique de Blumenkrantz.

La phosphatase alcaline a été mesurée par la méthode cinétique optimisée utilisant le substrat p-nitrophénylphosphate en présence de Mg⁺.

La phosphatase prostatique a été dosée selon la méthode décrite par Roy, Brower et Hayden (75) utilisant le thymolphtaléine monophosphate comme substrat.

Le calcium a été mesuré au photomètre à absorption atomique en présence de chlorure de lanthane.

La créatinine a été dosée selon la méthode automatique standardisée de Jaffé.

Valeurs normales :

Hydroxyproline urinaire totale : 68-350 $\mu\text{mol}/24\text{h}$
rapport hydroxyproline/créatinine : limite supérieure 3,8 % (3DS)
rapport hydroxyproline non dialysable/totale : 8,90-10,80 %
hydroxyproline libre sérique : 5,19-13,44 $\mu\text{mol}/\text{l}$
phosphatase alcaline : limite supérieure 54 U/l
phosphatase prostatique : limite supérieure 0,71 Ui/l
calcémie : 2,18-2,7 mmol/l

Le scintigramme osseux a été pratiqué avec la gamma caméra 3 heures après injection de 10mCi de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Diphosphonates.

Les patients ont eu au minimum une radiographie de la colonne lombaire et/ou du bassin.

Statistiques :

Les valeurs des dosages biologiques des patients avec et sans métastases osseuses ont été comparées par le test de Student impair ; les différents paramètres entre eux par les coefficients de corrélation.

R E S U L T A T S

Si nous comparons l'âge et la durée de l'affection, les deux groupes sont statistiquement semblables.

Tableau no 5 : âge de durée de l'affection

	groupe 1	groupe 2
âge	77 ± 6 ans	74 ± 7 ans
durée de l'affection	$3,2 \pm 4,2$ ans	$2,4 \pm 2,6$ ans

Dosages biologiques : tableaux récapitulatifs No 6 et 7 p. 15 à 18

Hydroxyproline urinaire totale : tableau no 8 p. 19

Nous constatons une augmentation significative de l'hydroxyproline urinaire totale chez les patients porteurs de métastases osseuses. Cependant 8 patients de ce groupe ont des valeurs normales et tous ces patients ont subi, à un moment ou à un autre un traitement de suppression androgénique.

Les patients ayant des valeurs extrêmement élevées (au-dessus de $1000 \mu\text{mol/l}$) ont également tous été traités.

Rapport hydroxyproline/créatinine : tableau no 9 p. 20

Le rapport hydroxyproline/créatinine est augmenté en présence de métastases osseuses, proportionnellement au nombre de métastases.

Si nous excluons les patients porteurs d'une créatinine au dessus de $0,115 \text{ mmol/l}$, les résultats ne sont pas modifiés.

Dans le groupe de patients porteurs de métastases osseuses, nous avons 6 dosages dans les limites de la norme, répartis également chez les patients non traités et traités.

Rapport hydroxyproline non dialysable/totale : tableau no 10 p. 21

Il n'y a pas de différence significative de la moyenne du rapport hydroxyproline non dialysable/totale chez les patients porteurs ou non de métastases osseuses. Cependant nous constatons une augmentation de la moyenne des valeurs avec le nombre de métastases et les valeurs les plus élevées se trouvent chez les patients ayant le plus de métastases. Il n'y a pas de corrélation entre les valeurs basses de ce rapport et l'aspect lytique des métastases, avec une exception.

Hydroxyproline libre sérique : tableau no 11 p. 22

Nous notons une augmentation significative de la moyenne des dosages de l'hydroxyproline libre sérique dans le groupe de patients porteurs de métastases osseuses. Cependant 11 patients de ce groupe ont des valeurs dans les limites de la norme. Ils se trouvent dans les groupes 2a et 2b. Le traitement n'a pas d'influence sur ce phénomène.

Phosphatase alcaline : tableau no 12 p. 23

Les patients porteurs de métastases osseuses ont une phosphatase alcaline significativement plus élevée, proportionnelle à l'atteinte osseuse. Un patient porteur de métastases hépatiques a été exclu.

Phosphatase prostatique : tableau no 13 p. 24

Statistiquement il n'y a pas de différence significative entre le groupe des patients sans métastases osseuses et tout le groupe des patients porteurs de métastases, malgré une nette élévation de la moyenne de ce dernier groupe. Les sous-groupes 2a et 2c sont significativement différents du groupe 1.

Calcémie : tableau no 14 p. 25

La calcémie s'abaisse significativement dans le groupe de patients porteurs de métastases osseuses, proportionnellement à l'atteinte osseuse.

Il faut noter que 4 patients ont une insuffisance rénale modérée : 2 patients sans métastases et 2 patients porteurs de métastases.

Tous les résultats ont été calculés avec et sans ces patients, sans différences significative entre ces 2 séries de calculs.

De ce fait, ces 4 patients ont été inclus dans l'étude.

Tableau no 6

Tableau récapitulatif : âge, traitement et valeurs biologiques

Groupe 1 : sans métastases osseuses

no patients /âge tt	hypro urie tot μmol/j	hypro/ créat 24h(2h) %	ND/tot %	hypro sérique μmol/l	ph alc U/l	ph prost Ui/l	Ca mmol/l	créat. sg mmol/l
1/76 Or	242	2,45	7,76	3,44	26	0,4	2,22	0,115
2/76 HA	293	3,08	8,01	8,02	35	0,2	2,25	0,112
3/86 HA	---	3,42	---	3,89	56	3,2	2,34	0,131
4/84 Ø	137	1,95	---	15,57	37	0,5	2,25	---
5/77 Or	159	1,90 (3,04)	10,71	6,79	28	0,3	2,25	0,082
6/76 Ø	245	3,07	13,07	5,11	30	0,3	2,22	0,085
7/73 HA+Or	255	3,97	9,35	5,34	37	0,6	2,20	0,161
8/78 Ø	133	3,25 (3,50)	16,45	8,40	57	0,6	---	0,127
9/64 Ø	168	1,92	---	9,85	32	1,2	2,48	0,143
10/78 Ø	92	2,43	8,78	6,03	46	0,6	2,18	0,119

Tableau no 7

Tableau récapitulatif de l'âge, du traitement et des valeurs biologiques

Groupe 2 : avec métastases osseuses

no patient /âge tt	hypro urie tot μmol/j	hypro/ créat 24h(2h) %	ND/tot %	hypro sérique μmol/l	ph alc U/l	ph prost Ui/l	Ca mmol/l	créat sg mmol/l
<u>Groupe 2a</u> :								
11/82 H	472	5,54 (4,84)	3,78	21,07	39	0,6	2,15	0,096
22/78 Ø	357	6,28	9,90	9,69	119	7,3	2,34	---(N:199)
24/79 ?	633	7,72	---	13,82	144	1,3	2,22	0,090
27/62 HA+Or	172	2,87	13,12	9,77	49	---	2,15	0,048
29/69 Ø	472	4,57	6,6	----	141	2,6	1,95	0,064
30/75 Ø	---	2,68	---	12,82	---	1,8	2,08	0,127
31/77 Or	1444	20,4	7,7	10,00	656	4,7	2,22	0,068

<u>Groupe 2b</u> :								
12/73 HA	1888	35,8	9,5	33,89	299	88,0	2,15	0,059
15/68 Ø	---	3,38 (3,45)	6,17	6,26	271	4,9	2,10	0,072
16/66 H	314	7,61 (6,76)	7,38	5,34	235	7,0	2,42	0,071
19/78 Or	244	3,16	---	8,09	71	0,5	2,20	---
21/76 Ø	977	13,4	---	12,14	201	7,2	2,13	0,118
26/72 H	77	3,17	10,20	11,91	68	8,6	2,34	0,086
28/65 Or	255	2,18	9,2	---	35	0,6	2,4	0,081
14/66 HA	313	3,9	21,48	17,25	79	0,9	2,05	0,232

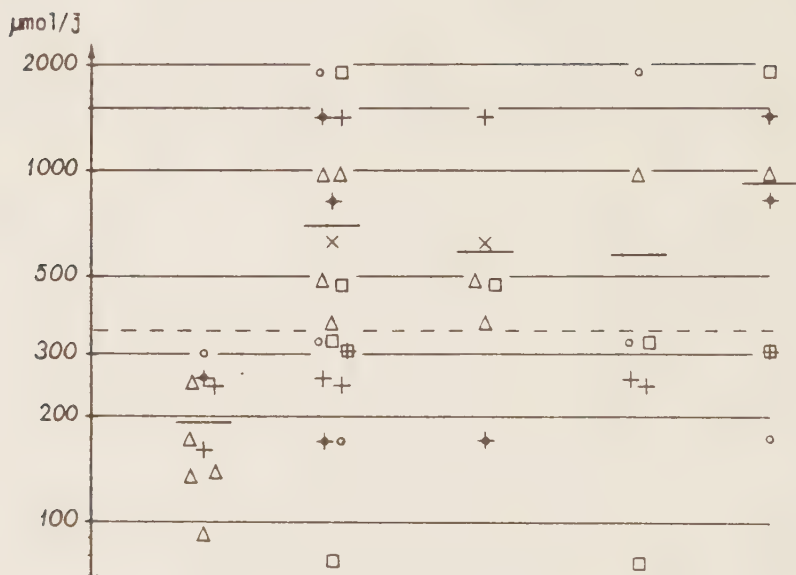
Tableau no 7 (suite)

no patient /âge tt	hypro urie tot μmol/j	hypro/ créat 24h(2h) %	ND/tot %	hypro sérique μmol/l	ph alc U/l	ph prost Ui/l	Ca mmol/l	créat sg mmol/l
<u>Groupe 2c :</u>								
13/75 H	1904	28,92 (27,30)	21,49	20,61	549	17,2	2,00	0,050
17/66 HA+Or	1415	17,80	13,60	23,05	396	73,0	1,88	0,078
18/83 Ø	973	22,4	---	23,28	194	4,6	2,00	0,120
20/66 H+Or	306	4,07 (2,54)	4,42	4,05	51	2,5	2,22	0,107
23/77 HA+Or	802	25,2	12,3	44,20	776	75,0	---	---
25/90 HA	172	4,08 (3,58)	21,67	9,08	59	---	2,05	0,295

<u>Légende :</u>	hypro	hydroxyproline
	créat	créatinine
	ND	hydroxyproline non dialysable
	ph.alc/prost	phosphatase alcaline/prostatique
	tt	traitement
	Ø	pas de traitement
	H	hormonothérapie au moment des dosages
	HA	hormonothérapie antérieure
	Or	orchiectomie
	?	traitement inconnu

Tableau no 8

Hydroxyproline urinaire totale

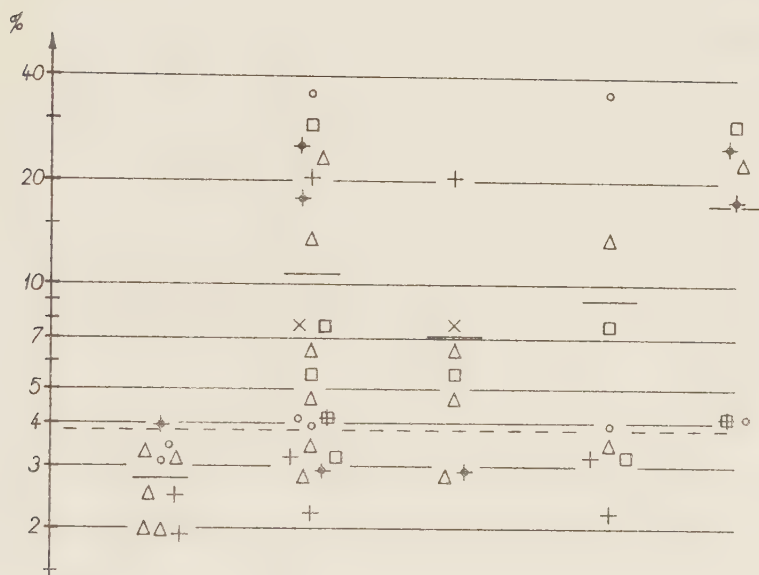


Groupe	1	2	2a	2b	2c
n	9	19	6	7	6
m	192	694	592	581	929
DS	69	583	445	643	659
2p		0,02	0,002	0,1	0,01
N	9	8	1	5	2

<u>Légende</u> :	Δ	patient non traité
	□	hormonothérapie au moment des dosages
	+	orchectomie
	◊	hormonothérapie antérieure
	×	traitement inconnu
	— — —	limite supérieure (inférieure) de la norme
	n	nombre de cas
	m	moyenne
	DS	déviati on standard
	2p	probabilité (de signification)
	N	nombre de valeurs dans les limites de la norme

Tableau no 9

Hydroxyproline/créatinine

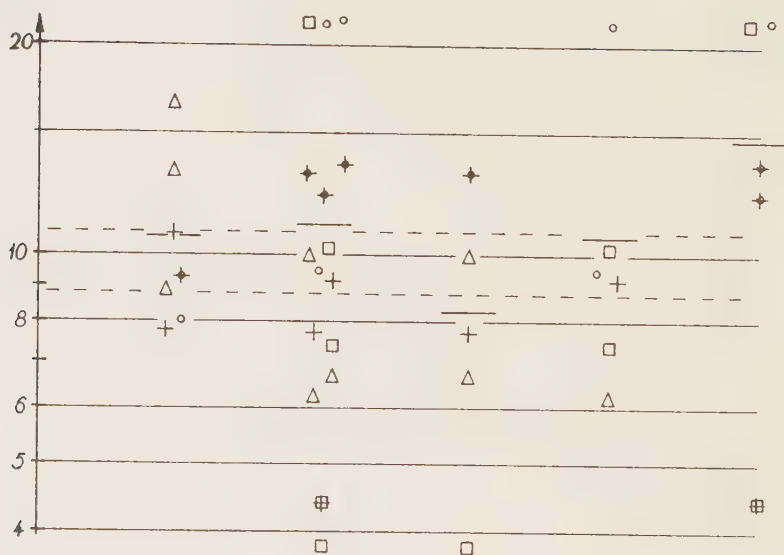


groupe	1	2	2a	2b	2c
n	10	21	7	8	6
m	2,74	10,71	7,11	9,08	17,08
DS	0,72	10,16	6,11	11,41	10,71
2p		0,025	0,05	0,1	0,001
N	9	6	2	4	0

Tableau no 10

Hydroxyproline non dialysable/totale

%

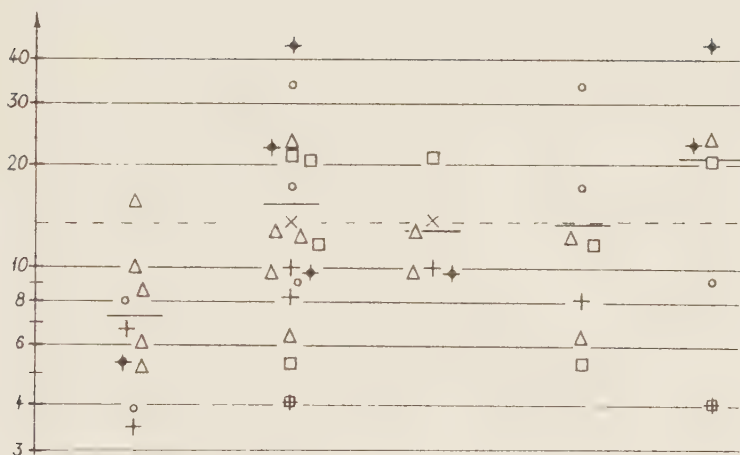


groupe	1	2	2a	2b	2c
n	7	16	5	6	5
m	10,59	11,15	8,22	10,64	14,70
DS	3,16	5,86	3,52	5,51	7,20
2p		0,8	0,3	0,8	0,3
N	2	4	1	3	0

Tableau no 11

Hydroxyproline sérique libre

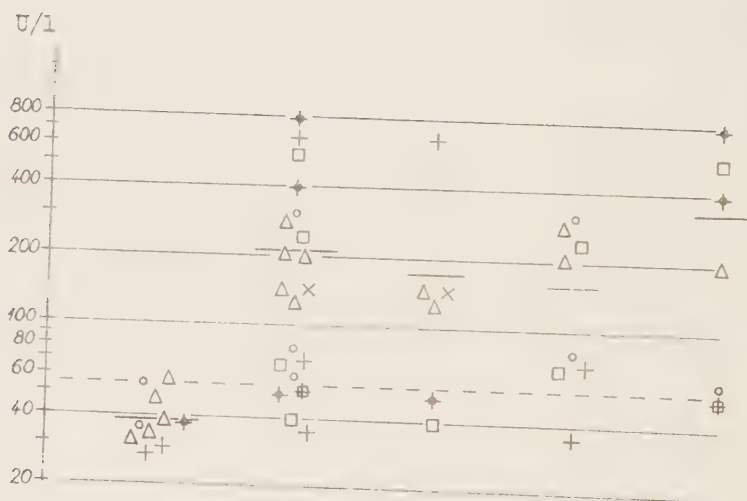
$\mu\text{mol/l}$



groupe	1	2	2a	2b	2c
n	10	19	6	7	6
m	7,25	15,50	12,90	13,59	20,69
DS	3,59	10,23	4,35	9,85	13,97
2p		0,025	0,02	0,1	0,02
N	9	11	4	5	2

Tableau no 12

Phosphatase alcaline

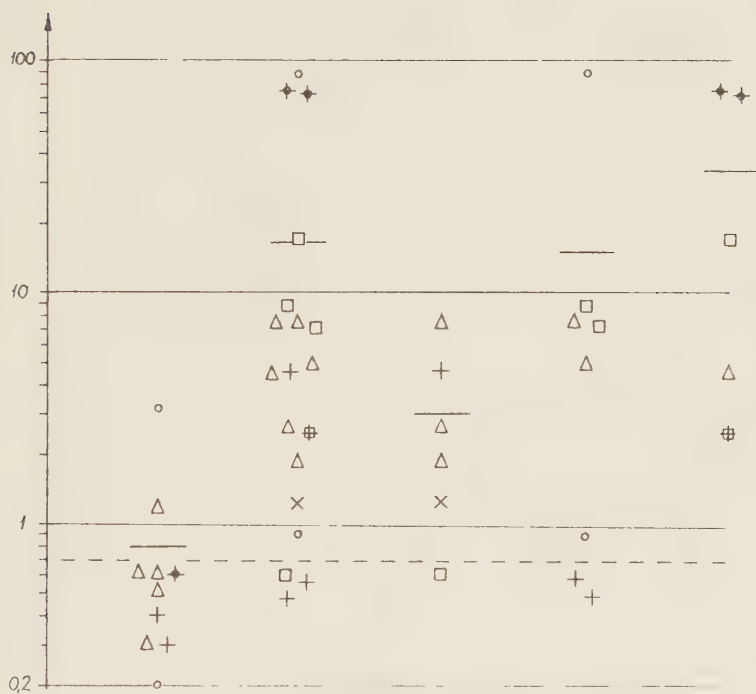


groupe	1	2	2a	2b	2c
n	10	21	7	8	6
m	38,3	213,68	172,51	156,81	337,53
DS	10,96	213,65	217,66	105,78	290
2p		0,02	0,1	0,005	0,005
N	8	4	2	1	1

Tableau no 13

Phosphatase prostatique

Ui/l

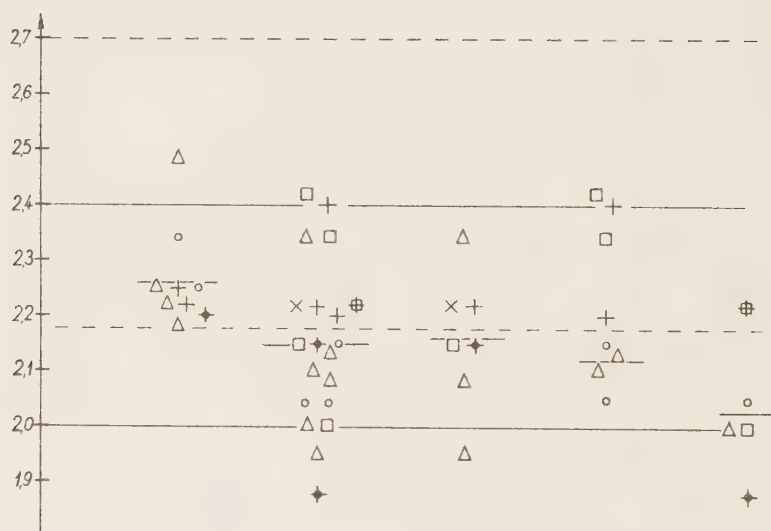


groupe	1	2	2a	2b	2c
n	9	19	6	8	5
m	0,79	16,23	3,05	14,71	34,46
DS	0,94	28,19	2,51	29,79	36,54
2p		0,1	0,02	0,2	0,01
N	7	3	1	2	0

Tableau no 14

Calcémie

mmol/l



groupe	1	2	2a	2b	2c
n	9	20	7	8	5
m	2,26	2,15	2,16	2,12	2,03
DS	0,089	0,147	0,121	0,143	0,127
2p		0,05	0,1	0,5	0,005
N	8	8	3	4	1

Corrélation entre les différents dosages biologiques :

Nous trouvons une très bonne corrélation entre les divers dosages de l'hydroxyproline, à l'exception de l'hydroxyproline non dialysable.

Nous trouvons également une très bonne corrélation entre l'hydroxyproline urinaire totale, la phosphatase alcaline ($r=0,5$ $n=35$) et la phosphatase prostatique ($r=0,42$ $n=29$); entre le rapport hydroxyproline/créatinine dans les urines de 24 heures, la phosphatase alcaline ($r=0,67$ $n=38$) et la phosphatase prostatique ($r=0,58$ $n=32$) et entre l'hydroxyproline sérique libre, la phosphatase alcaline ($r=0,58$ $n=35$) et la phosphatase prostatique ($r=0,64$ $n=32$).

Rapport hydroxyproline/créatinine dans un échantillon urinaire (2h) :

Tableau No 15 : valeurs du rapport hydroxyproline/créatinine dans les urines de 24 et de 2 heures

patient	hypro/créat (%)	hypro/créat (%)
	24h	2h
5	1,90	3,04
8	3,25	3,50
11	5,54	4,84
12	9,33	30,77
13	28,92	27,30
15	3,38	3,45
16	7,61	6,76
20	4,07	3,58
25	4,08	3,58
27	20,50	20,40
28	8,40	7,95

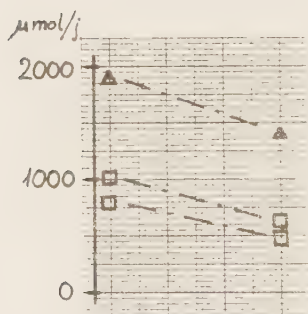
Il existe une bonne corrélation entre le rapport hydroxyproline/créatinine dans les urines de 24 heures et dans un échantillon des urines du matin ($r=0,78$ $n=11$). Le patient No 12 est une exception avec une variation très importante : de 9,33 % dans les urines de 24 heures à 30,77 % dans l'échantillon de 2 heures.

Les patients que nous avons pu suivre avant et après traitement montrent une tendance à la baisse de l'hydroxyproline urinaire et du rapport hydroxyproline/créatinine (tableau no 16).

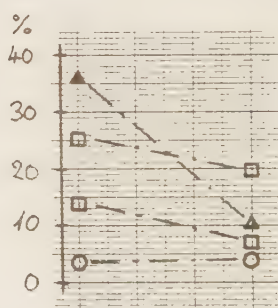
Chez un des patients ayant subi une castration puis une hormonothérapie, nous assistons à une baisse des métabolites de l'hydroxyproline à l'exception de l'hydroxyproline non dialysable et une augmentation de la phosphatase alcaline en l'absence de métastases hépatiques (rapport d'autopsie).

Tableau no 16 : évolution des différents paramètres biologiques avant et après traitement.

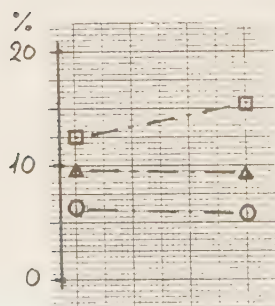
hydroxyproline urinaire



hydroxyproline/créatinine



non dialysable/totale



hydroxyproline sérique

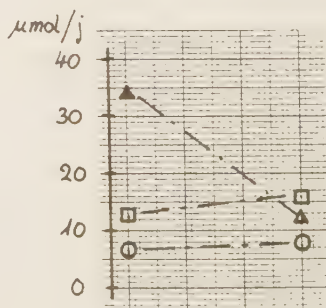
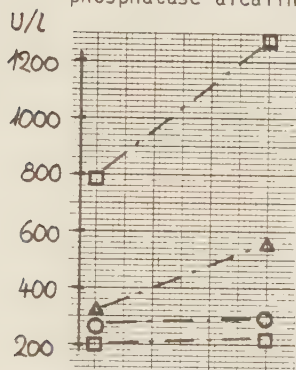
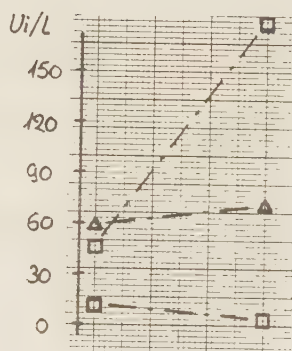


Tableau no 16 : évolution des différents paramètres biologiques avant et après traitement. (suite)

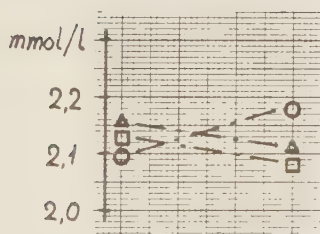
phosphatase alcaline



phosphatase prostatique



calcémie



□ hormonothérapie

○ orchectomie

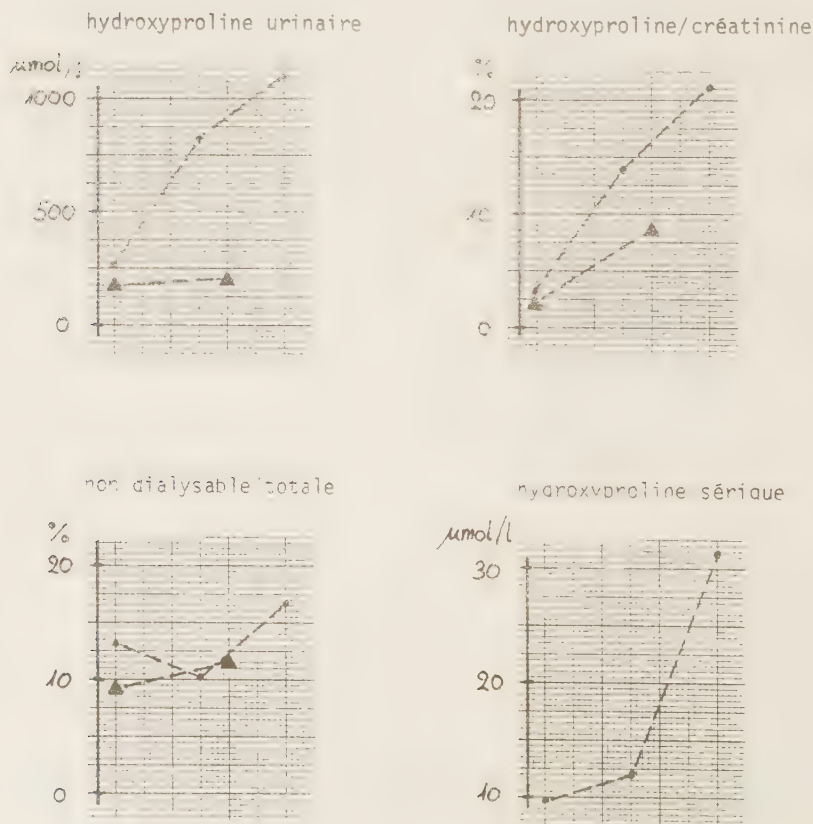
△ orchectomie + hormonothérapie

Nous avons pu suivre l'évolution de 2 patients jusqu'à leur décès.

L'un des patients a progressivement développé des métastases osseuses, passant du stade radiologique 2a à 2c : les métabolites de l'hydroxyproline ont suivi cette évolution (tableau no 17).

L'autre patient est décédé de métastases hépatiques, sans évolution apparente de ses métastases osseuses. A l'autopsie les métastases osseuses étaient de type lytique.

Tableau no 17 : évolution des métabolites de l'hydroxyproline chez 2 patients.



DISCUSSION

Quelques remarques générales au sujet des patients :

Ces patients ont une moyenne d'âge au dessus de 70 ans et souffrent, du fait de leur âge et de leur affection primaire, d'une baisse de l'état général et de troubles urinaires entraînant parfois une insuffisance rénale. Ces troubles provoquent souvent des problèmes pour une récolte complète des urines de 24 heures.

Si nous nous intéressons au groupe de patients sans métastases osseuses, nous constatons que l'hydroxyproline urinaire totale, le rapport hydroxyproline/créatinine et l'hydroxyproline sérique sont dans les limites de la norme du laboratoire.

Chez les patients porteurs de cancer avec ou sans métastases des parties molles, Basu (5), Hosley (40) et Courvoisier (21) ne constatent pas d'augmentation de l'hydroxyproline urinaire par rapport au groupe contrôle. Platt (67) et Burkardt (16) notent une légère augmentation de ce dosage et Basu (6) une légère augmentation du rapport hydroxyproline/créatinine.

Cuschieri (22), Kontturi (52) et Powles (69) attachent une grande importance aux valeurs élevées des divers dosages de l'hydroxyproline chez les patients sans métastases osseuses évidentes. Ces dosages permettraient de poser le diagnostic très précoce de lésions osseuses. Pour infirmer ou confirmer cette opinion il faudrait suivre ce groupe de patients, en pratiquant des dosages réguliers, jusqu'à l'apparition de métastases osseuses.

Le rapport hydroxyproline non dialysable/totale présente, chez les patients sans métastases osseuses une dispersion des valeurs beaucoup plus importante que celle citée par Haddad (37). Ces valeurs correspondraient mieux avec celles que cite Krane (53), soit de 4 à 20 %.

Chez les patients porteurs de métastases osseuses, nous constatons, comme tous les auteurs, une augmentation significative de l'hydroxyproline urinaire totale, du rapport hydroxyproline/créatinine et de l'hydroxyproline sérique libre. Cette augmentation est proportionnelle à l'étendue des lésions osseuses, comme le notent également Hioco (38) et Gruson (33). Kocher (51) par contre ne trouve pas de relation entre l'hydroxyproline urinaire et la gravité des métastases osseuses.

La phosphatase alcaline et la phosphatase prostatique augmentent également parallèlement aux lésions osseuses alors que la calcémie baisse.

L'hydroxyproline augmente aussi bien dans les métastases de type lytique que plastique. Pour certains auteurs, comme Klein (48) et Bonadonna (13), elle est augmentée principalement en cas de résorption osseuse. Elle est souvent accompagnée d'une hypercalcémie. La phosphatase alcaline est normale ou légèrement augmentée. Pour Hosley (40) elle reflète plus fidèlement l'accrétion calcique. En effet les métastases lytiques, pour cet auteur, ont fréquemment une hydroxyproline normale. L'hydroxyproline atteint des valeurs extrêmes dans les métastases blastiques des cancers de la prostate, ce que confirme Guzzo (35). Elle a une très bonne corrélation avec la phosphatase alcaline qui est également liée à l'activité de formation de l'os (72). La baisse de la calcémie que nous trouvons peut être liée à l'accrétion du calcium dans les métastases blastiques.

Le rapport hydroxyproline non dialysable/totale, considéré comme le miroir de la synthèse de l'os par rapport à sa destruction (37,45,53,54), nous intéressait particulièrement dans le cas de métastases ostéoplastiques. Nous constatons que ce rapport augmente parallèlement à l'atteinte osseuse, mais de manière non significative.

Les patients ayant les valeurs les plus élevées ne sont pas traités au moment des dosages ou sont un échec thérapeutique.

Une valeur basse de ce rapport pourrait être interprétée soit comme une tendance à l'ostéolyse des métastases, soit comme la réponse à un traitement antitumoral efficace. Si un de nos patient présentant une hydroxyproline non dialysable basse a des métastases lytiques, aucun des patients ne peut être considéré comme un succès thérapeutique.

Faux négatifs - Faux positifs :

Tableau no 18

Le rapport hydroxyproline/créatinine est le meilleur paramètre pour la recherche de métastases osseuses comme le constatent également Cuschieri (23), Guzzo (35), Powles (69) et Gasser (28). Il augmente déjà dans le groupe des patients qui ont le moins de métastases (groupe 2a).

L'hydroxyproline urinaire totale, qui est un aussi bon paramètre que le rapport hydroxyproline/créatinine pour Gasser, augmente très tardivement dans notre groupe de patients.

Tableau no 18 : faux négatifs et faux positifs des diverses valeurs biologiques comparés à la littérature

	Faux négatifs		Faux positifs	
		litt.		litt.
hydroxyprolinurie	42 %	0-46 %	0 %	
hydro/créat	29 %	0 %	10 %	
ND/tot	25 %		71 %	
hydro sérique	58 %	3 %	10 %	
phosph alc	19 %		20 %	
phosph prost	16 %	10-30 %	22 %	5-50 %
calcémie	40 %		11 %	

hydro/créat	hydroxyproline/créatinine
ND/tot	hydroxyproline non dialysable/totale
hydro sérique	hydroxyproline sérique
phosph alc/prost	phosphatase alcaline/prostatique

L'hydroxyproline sérique libre est fréquemment normale même en présence de métastases osseuses importantes. De ce fait elle n'a pas la valeur que lui attribue Kontturi (52) pour le diagnostic des métastases osseuses.

Influence du traitement :

Le moment et la durée du traitement par rapport aux dosages biologiques sont très variables et remontent parfois à plusieurs années. Les succès thérapeutiques et les récives sont souvent mal documentés.

Les patients sous traitement au moment des dosages sont également répartis dans les valeurs basses et élevées d'hydroxyproline, sans relation évidente au succès ou à l'échec du traitement. Il s'agit aussi d'un très petit nombre des patients.

Les patients suivis après hormonothérapie suppressive et/ou castration montrent une tendance à la baisse de l'hydroxyproline urinaire et du rapport hydroxyproline/créatinine, ainsi que le notent de nombreux auteurs.

Nous avons assisté, chez un patient, à l'évolution parallèle des lésions osseuses et des paramètres de l'hydroxyproline.

L'hydroxyproline est élevée en présence de métastases osseuses, diminue avec le traitement, augmente lorsque les lésions osseuses s'aggravent.

C O N C L U S I O N

Nous avons étudié 31 patients porteurs de cancers de la prostate, avec ou sans métastases osseuses, diagnostiquées par l'association de la radiologie et de la scintigraphie.

Nous avons comparé la valeur de différents paramètres biologiques : hydroxyproline urinaire, rapport hydroxyproline/créatinine, rapport hydroxyproline non dialysable/totale dans les urines et hydroxyproline libre sérique, phosphatase alcaline et prostatique, calcémie en présence de métastases osseuses.

Pour le diagnostic des métastases osseuses, le rapport hydroxyproline/créatinine est le meilleur paramètre. Les autres métabolites de l'hydroxyproline sont aussi augmenté lors de lésions osseuses mais plus tardivement, l'hydroxyproline non dialysable/totale ne nous semble pas refléter l'activité de synthèse comme le remarquent divers auteurs.

La phosphatase alcaline et la phosphatase prostatique sont également augmentées en présence de métastases osseuses. Cependant ces 2 paramètres n'ont aucune spécificité dans le cas de lésions osseuses.

Enfin, la calcémie baisse proportionnellement à la présence de métastases.

L'hydroxyproline urinaire totale et le rapport hydroxyproline/créatinine baissent lors du traitement du cancer et augmentent avec le développement de nouvelles métastases osseuses.

B i b l i o g r a p h i e

1. Allison D.J, A. Walker, Q.T.Smith : Urinary hydroxyproline : creatinine ratio of normal humans at various ages. Clin Chem Acta 14 : 729-734 1966
2. Anderson J,D.W. Bannister, R.W.S. Tomlinson : Total urinary hydroxyproline excretion in normal human subjects. Clin Sci 29 : 583-587 1965
3. Bachmann A.L, Sproul E.E. : Correlation of radiographic and autopsy findings in suspected metastases in the spine. Bull N Y Acad Med 31 : 146-148 1955
4. Basinger G.T, D.L. McCullough, A.P. McLaughlin : "Positive" bone scan-a contraindication to surgery ? : Urology 6(5) : 547-553 1975
5. Basu T.K, R.W. Raven, J.W.T. Dickerson, D.C. Williams : Leucocyte ascorbic acid and urinary hydroxyproline levels in patients bearing breast cancer with skeletal metastases. Europ J Cancer 10 : 507-511 1974
6. Basu T.K, D. Donaldson, D.C. Williams : Urinary hydroxyproline and plasma mucoprotein as an indication of the presence of bone metastases. Oncology 30(3) : 197-203 1974
7. Benoit F.L, R.H. Watten : Renal tubular Transport of hydroxyproline peptides : evidence for reabsorption and secretion. Metabolism 17 : 20-33 1968
8. Benson R.G, B.L. Riggs, B.M. Pickards et al : Radioimmunoassay of parathyroid hormone in hypercalcemic patients with malignant diseases. Am J Med 56 : 821-826 1974
9. Bisson J, M. Vickers, W.T. Fagan : Bone scan : in clinical perspective. J of Urology III : 665-669 1974

10. Blackard C.E : The Veteran's Administration Cooperative Urological Research Group studies of carcinoma of the prostate : a review. Cancer Chemotherapy Rep 59 (1):225-227 1975
11. Blackard C.E, D.P. Byar, U.S. Seal, P.D. Richard and the Veteran's Administration Cooperative Urologic Research Group : Correlation of pretreatment serum non protein bound cortisol and total 17 hydroxycorticosteroid values with survival in patients with prostatic cancer. N. Engl J Med 291 : 751-755 1974
12. Blumenkrantz N, Asboe Hansen G. : An automated procedure for quantitative determination of hydroxyproline. Clin. Bioche. 7 : 251-257 1974
13. Bonadonna G, M.J. Merlino, W.P. Laird Myers, M. Sonenberg : Urinary hydroxyproline and calcium metabolism in patients with cancer. N. Engl J Med 275 : 298-305 1966
14. Borak J: Relationship between the clinical and roentgenological findings in bone metastases. Surg Gynecol Obstet 75 : 599-604 1942
15. Brewer H.B : Osteoclastic bone resorption and hypercalcemia of cancer N Engl J Med 291 : 1081-1082 1974
16. Burkhardt H, K Rommel, O. Endres, G. Anyanwu : Messung des Kollagensatzes zur Diagnostik von Knochenmetastasen. Schweiz Med Wschr 99 : 327-330 1969
17. Burkhardt H, R. Wepler, K. Rommel : Indikationen zur Hydroxyprolinbestimmung im Urin. Dtche Med Wocheschr 101(38) : 1394-1397 1976
18. Celada A, A.B. Gasser, D. Depierre, B. Courvoisier : The effect of diet on free hydroxyproline serum levels and hydroxyproline/creatinine ratio in random urine samples. Résultats non publiés

19. Cerda J.J, P.P. Toskes, J.H. Wilkinson : The relationship of serum alkaline phosphatase to urinary hydroxyproline excretion in liver and bone diseases. *Gastroenterology* 58 : 304 1970
20. Chiari R, R. Harzmann, E. Züge, R. Allner : Verlaufsbeobachtung des sauren Phosphatasen nach Prostatmassage. *Urol Int* 31(3) : 191-197 1976
21. Courvoisier B, R. Zender : Etude de l'hydroxyproline dans les affections du squelette : ses corrélations avec les autres paramètres du métabolisme osseux. *Schweiz Med Wschr* 102 : 160-166 1972
22. Cuschieri A. : Urinary hydroxyproline excretion in early and advanced breast cancer - a sequential study. *Brit J Surg* 60 : 800-803 1973
23. Cuschieri A. : Urinary hydroxyproline excretion and survival in cancer of the breast. *Clin Oncol* 1(2) 127-130 1975
24. De Sèze S, A. Ryckewaert : Maladie des os et des articulations p 41r-41zr collection médico-chirurgical. Flammarion médecine et science 1975
25. Dubovský J, Pacovsky V., E. Dubovska : Plasma hydroxyproline and proline in primary hyperparathyroidism and chronic uremia. *Clin Chim Acta* 12 : 230-232 1965
26. Fishman W, H : Perspective on Alkaline Phosphatase Isoenzymes. *Am. J. Med* 256 : 617-650 1974
27. Ganea E.C. Vladescu, E. Dumitrescu : Study on free and total urinary hydroxyproline in old men. *Physiologie* 12(3) : 233-236 1975
28. Gasser A.B, D. Depierre, P. Alberto, B. Courvoisier : Etude de l'hydroxyproline dans le diagnostic des métastases osseuses du cancer du sein. *Schweiz med Wschr* 107 : 984-986 1977

29. Gerber F.H, J.J. Goodreau, P.T. Kirchner, W.J. Fouty : Efficacy of bone scanning in the management of breast carcinoma.
N Engl J Med 297 : 300-303 1977
30. Gleason D.F, Mellinger The Veteran's Administration Cooperative Urological Research Group : Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol III : 58-64 1974
31. Gould B.S, Manner G, H.M. Galdman, J.M. Stolman : some aspect of collagen formation. Ann N Y Acad Sci 85 : 385 1960
32. Graber P, G. Rutishauser, J.M. Baumann : Eine vergleichende Bewertung von sauer Serumphosphatase, konventioneller Röntgendiagnostik, Knochenbiopsie und Sr 85 - Szintigraphie als Methoden zum Nachweiss von Knochenmetastasen beim Prostatacarcinom. Der Urologe A 2 : 60-62 1971
33. Gruson M, A. Ryckewaert, D. Hioco, C. Lanham, S. de Sèze : l'hydroxyproline au cours des cancers secondaires des os. Path et Biol 14 : 210-215 1966
34. Gurses E.O, M. Rezvan, F.A. Sy, R.J. Veenema : Comparative evaluation of bone marrow acid phosphatase and bone scanning in staging of prostatic cancer. J of Urology III : 53-57 1974
35. Guzzo C.E, W.N. Pachas, R.S. Pinals, M.J. Krant : Urinary hydroxyproline excretion in patients with cancer. Cancer 24 : 382-387 1969
36. Hamburger J, G. Richet : Nephrologie p 128. Collection medico-chirurgicale. Flammarion médecine et science
37. Haddad J.G, S. Couranz, L. V. Avioli : non dialysable urinary hydroxyproline as an index of bone collagen formation. J. Clin Endocr 30 : 282-287 1970

38. Hioco D, M. Gruson, A. Ryckewaert, S. de Sèze : Intérêt et signification de l'hydroxyproline urinaire dans les maladies osseuses. Sem Hop Paris 42 : 2497-2502 1966
39. Ho E, Mehan D.J. : Serum Acid phosphatase levels in untreated carcinoma patients. Mo Med 72(6) : 289-290 1975
40. Hosley H.F, E.G.Taft, K.B. Olson. S. Gates, R.T. Beebe : Hydroxyproline excretion in malignant neoplastic disease. Arch intern Med 118 : 565-571 1966
41. Hosley H.F, E. Taft : Hydroxyproline and calcium excretion in cancer. N. Engl J Med 275:964 1966
42. Hovsepien J.A, D.P. Byar, The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group : Carcinoma of prostate : correlation between radiologic quantitation of metastases and patients survival. Urology 6(1) 11-16 1975
43. Ishibe T.T. Usui, H. Nihira : Prognostic usefulness of serum acid phosphatase levels in carcinoma of the prostate. J. of Urology 112 : 237-240 1974
44. Johnson D.E, W.W. Scott, R.P. Gibbon, G.R. Prout, J.D. Schmidt, G.P. Murphy : Clinical significance of serum acid phosphatase levels in advanced prostatic carcinoma. Urology 8(2) : 123-126 1976
45. Kalu D. Hn : Evaluation of a new technique for measuring bone formation. Med Lab Technol 32(2) : 91-98 1975
46. Katz F.H, A. Kappas : Influence of estradiol and estriol on urinary excretion of hydroxyproline in man. J Lab Clin Med 71 : 65-74 1968
47. Kivirikko K.I. : Urinary excretion of hydroxyproline in health and disease. Int Rev Conn Tiss Res 5 : 93-163 1973
- 39.

48. Klein L, F.W. Lafferty, O.H. Pearson, P.H. Curtiss : Correlation of urinary hydroxyproline, serum alkaline phosphatase and skeletal calcium turnover. *Metabolism* 13 : 172-184 1964
49. Knochel J.P, D.W. Seldin, B. Brenner, F. Rector : the Kidney p. 706 et 1618. Saunders Company 1976
50. Kocher P, Vuille R. D. Rovarino, B. Courvoisier : Etude de l'hydroxyproline dans les ostéopathies. *Helv Med Acta* 32: 480-486 1965
51. Kocher P. : Etude de l'hydroxyproline dans les ostéopathies. *Path Biol* 14(21-22) : 1020-1039 1966
52. Kontturi M.J, E.A. Sotaniemi, T.K.I. Larmi : Hydroxyproline in the early diagnosis of bone metastases in prostatic cancer. *Scand J Urol Nephrol* 8 : 91-95 1974
53. Krane S.M, A.J. Munoz, E.D. Harris : Urinary polypeptides related to collagen synthesis. *J Clin Investig* 49 : 716-729 1970
54. Krane S.M, E.D. Harris, F.R. Singer, J.T. Potts : Acute effects of calcitonin on bone formation in man. *Metabolism* 22 : (1) . 51-58 1973
55. Laitinen O, E.A. Nikkilä, K.I. Kivirikko : Hydroxyproline in the serum and urine normal values and clinical significance. *Acta Med Scand* 179 : 275-284 1966
56. Laitinen O. : Clinical applications of urinary hydroxyproline determination. *Acta Med Scand suppl* 577 : 1-57 1975
57. Lee C.A, D.M. Lloyd : Urinary hydroxyproline in diseases involving bone and calcium metabolism. *Med J Aust* 1 : 992-995 1964

58. Lentle B.C, D.G. McGowan, H. Dierich : Technetium - 99m polyphosphate bone scanning in carcinoma of the prostate : Br J Urol 46(5) : 543-548 1974
59. Mirejovska E, F. Beska, M. Pitronava : The significance of hydroxyprolinuria for the proof of bone metastases of tumours. Neoplasma 77 : 433-438 1968
60. Moskowitz R.W, L. Klein, D. Katz : Urinary hydroxyproline in an aged population : a study of non-osteoporotic and osteoporotic. Arthritis Rheum 8 : 61-68 1965
61. Mundy G.R, R.A. Luben, L. G. Raisz, J.J. Oppenheim, D.N. Buell : Bone resorbing activity in supernatants from lymphoid cell line. N Engl J Med 290 : 867-871 1974
62. Mundy G.R, L.G. Raisz, R.A. Cooper, G.P. Schechter, S.E. Salmon : Evidence for secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. N. Engl J Med 291 : 1041-1046 1974
63. Nagel R. : Der heutige Stand des Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms Praxis 64(48) : 1529-1536 1975
64. O'Mara R.E. : Skeletal scanning in neoplastic disease. Cancer 37 : 480-486 1976
65. Osmond J.D, H.P. Pendergrass, M.S. Potsaid : Accuracy of 99m-Tc-diphosphonate bone scanning and roentgenograms in the detection of prostate, breast and lung carcinoma metastases. Am J reontgenol Radiumther Nucl Med 125(4) : 972-977 1975
66. Owen W.L. : Cancer of the prostate : a litterature review. J Chronic Dis 29(2) : 89-114 1976

67. Platt W.D, L.H. Doolittle, J.W.S. Hartshorn : Urinary hydroxyproline excretion in metastatic cancer of bone. N. Engl J Med 271 : 287-290 1964
68. Powell D, Singer F.R, Murray T.M. and al : Non parathyroid humoral hypercalcemia in patients with neoplastic diseases. N Engl J Med 289 : 176-181 1973
69. Powles T.J, C.L.Leese, P.K. Bondy : Hydroxyproline excretion in patients with breast cancer and responses to treatment. Br Med J 2(5964) : 164-166 1975
70. Prockop D.J. : Isotopic studies on collagen degradation and excretion of hydroxyproline. J. Clin Invest 43 : 453-460 1964
71. Prout G.R. : Diagnosis and staging of prostatic carcinoma. Cancer 32(5) : 1096-1103 1973
72. Rasmussen H, P. Bordier : The physiological and cellular bases of metabolic bone disease. p 182. Williams and Wilking Company Baltimore 1974
73. Registre Genevois des Tumeurs. Incidence et mortalité 1970-1973
74. Reif A.E, R.M. Schlesinger, C.A. Fish, C.M. Robinson : Acid phosphatase isoenzymes in cancer of the prostate. Cancer 31 : 689-699 1973
75. Roy A.V. M, E. Brower, E. Hayden : Determination of prostatic acid phosphatase. Clin Chem 11 : 1093 1971
76. Roberts G.M, Baum M. : Predictive value of hydroxyproline : créatinine ratio in advanced breast cancer. Br Med J 2(5970) : 559 1975

77. Schwratz M.K. : Laboratory aids to diagnosis : enzymes. Cancer
37 : 548-572 1976
78. Scott W.W, H.K.A. Schirmer : Carcinoma of the prostate in Urology
p 1143-1189 Campbell and Harrisson. Saunders Company 1970
79. Seyberth H.W, G.V. Segre, J.L. Morgan, B.J. Sweetman, J.T. Potts,
J.A. Dates : Prostaglandins as mediators of hypercalcemia
associated with cancer. N. Engl. J. Med 293 : 1278-1283
1975
80. Shearer R.J, A.R. Constable, M. Girling, W.F. Henry, J.D. Fergusson :
Radioisotopic scintigraphy with the gamma camera in the
investigation of prostatic cancer. Br. Med J 2 : 362-365
1974
81. Tofe A.J, M.D. Francis, W.J. Harvey : Correlation of neoplasms with
incidence and localisation of skeletal metastases : an
analysis of 1355 diphosphonate bone scans. J. Nucl Med
16(11) : 986-989 1975
82. Wehnert J, D. Meissner : Die Phosphataseaktivität im Blutserum beim
Prostatakarzinom in Abhängigkeit vom Tumorstadium. Z Urol
Nephrol 69 : 243-250 1976
83. Weiss P.H, L. Klein : The Quantitative relationship of urinary peptide
hydroxyproline excretion to collagen degradation. J. Clin
Invest 48 : 1-10 1969
84. Whitehead R.G. : Hydroxyproline creatinine ratio as an index of nutri-
tional status and rate of growth. Lancet 2 : 567-570 1965
85. Whitmore W.F. : the natural history of prostatic cancer. Cancer (5)
1104-1111 1973

86. Yam L.T. : Clinical significance of the human acid phosphatases. Am J Med 56 : 604-616 1974
87. Zender R. : Analyse de l'hydroxyproline urinaire : méthode et valeurs fréquentes. Clin Chem Acta 37 : 263-269 1972
88. Zidar B.L. R.K. Shaddock, A. Winkelstein, Z. Zeigler, Hawker :
AML and hypercalcemia : a case of probable ectopic hyperparathyroidism. N. Engl J Med 295 : 692-694 1976
89. Ziff M. A. Kibrick, E. Dresner, J. Gribetz : Excretion of hydroxyproline in patients with rheumatic and non rheumatic diseases.
J Clin Invest 35 : 579-587 1956

